



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΜΣ «Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας,  
Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική»

Λεϊψύπια: Εργαστήριο Βιομαθηματικών, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Παπακρυσοπούλου 22, Λάρισα 41222  
URL: <http://biomath.med.uth.gr> ■ email: [biomath@med.uth.gr](mailto:biomath@med.uth.gr) ■ Τηλ.: 6987-303910 (κιν.), 2410-565064 (σταθ.)

**ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ  
ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΣΕ ΕΥΡΩΠΗ, ΑΜΕΡΙΚΗ ΚΑΙ ΚΑΝΑΔΑ  
COMPARISON OF PROCEDURES FOR MARKETING  
AUTHORIZATION OF MEDICAL PRODUCTS IN EU, US AND  
CANADA.**

Επιβλέποντες:

Αϊσλάιτνερ Γεώργιος

Στεφανίδης Ιωάννης

Δοξάνη Χρυσούλα

Πετρίνα Βάντση

00165

Ακαδημαϊκό έτος: 2017-2018

AM

## Περίληψη

Η έγκριση φαρμάκων εμπλέκει διαδικασίες που συχνά δεν αλληλοσυμπληρώνονται: μεθοδική και συστηματική αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας από τη μία και γρήγορη αδειοδότηση νέων θεραπειών από την άλλη.

Όλα τα καινούρια φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να εγκριθούν από την εκάστοτε ρυθμιστική αρχή κάθε χώρας πριν αυτά εισαχθούν στην αγορά. Σύμφωνα με τη νομοθεσία, ένα φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να αποδείξει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά του, ώστε να πάρει άδεια κυκλοφορίας. Οι ΗΠΑ, η Ευρωπαϊκή Ένωση και ο Καναδάς αντιμετωπίζουν τις παραπάνω προκλήσεις με διαφορετικούς τρόπους. Ενώ, οι ΗΠΑ και ο Καναδάς βασίζονται σε μια αυστηρά συγκεντρωτική διαδικασία μέσω ενός οργανισμού του FDA και του HPFB αντίστοιχα, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή οφείλει να συντονίζει τις λειτουργίες 28 διαφορετικών χωρών, οι οποίες συγκροτούν την Ευρωπαϊκή Ένωση (και που σε σύντομο χρονικό διάστημα θα γίνουν 27). Η συγκεκριμένη εργασία εξετάζει συνοπτικά τις ομοιότητες και τις διαφορές στην Ευρώπη, στην Αμερική και στον Καναδά όσον αφορά στην έγκριση φαρμάκων και συζητά τις μελλοντικές προκλήσεις.

Λέξεις- κλειδιά: έγκριση φαρμάκων, FDA, EMA, HPFB.

## Abstract

The drug approval process involves procedures which often do not complement each other: methodic and systematic evaluation of the safety and efficacy on the one hand, and rapid placement of new therapies on the market, on the other.

All new pharmaceutical products should be approved by the respective regulatory authority of each country before they are placed on the market. According to legislation, a pharmaceutical product should demonstrate its safety and efficacy in order to obtain a marketing authorization. The US, the European Union (EU) and Canada face these challenges in different ways. While the US and Canada rely on a strictly centralized process through an FDA agency and the HPFB, the European Commission has to coordinate the function of 28 different countries that form EU. This paper examines in brief the similarities and differences in EU, US and Canada and discusses future challenges.

Key- words: drug approval, FDA, EMA, HPFB

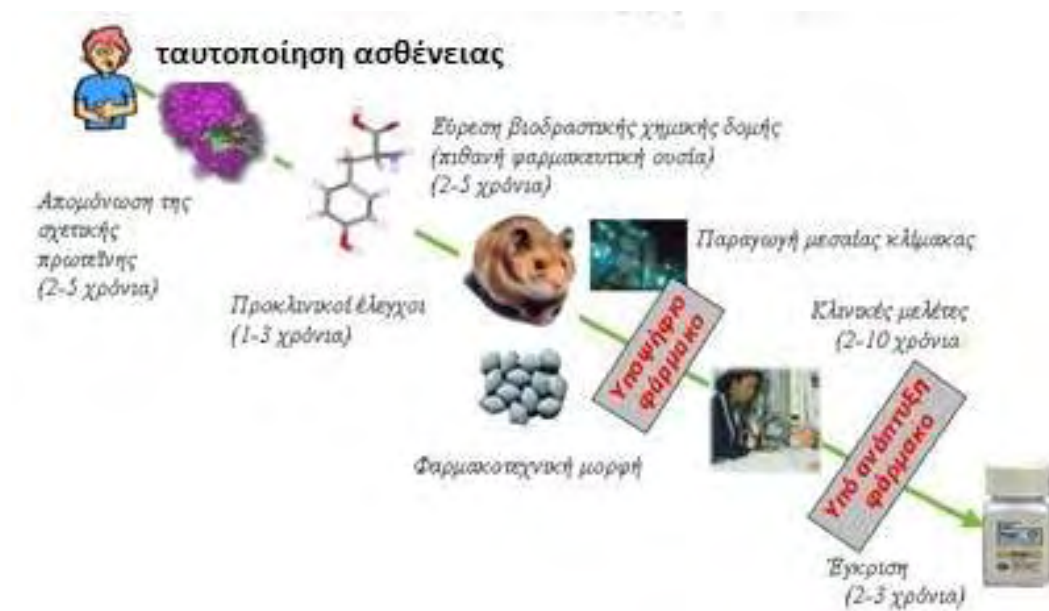
## Εισαγωγή

Κάθε χώρα διαθέτει τις δικές της κανονιστικές/ ρυθμιστικές αρχές, οι οποίες οφείλουν να εξετάσουν εάν ένα νέο φάρμακο ή συσκευή μπορεί να κυκλοφορήσει στην αγορά. Η ανάπτυξη και χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων (φαρμάκων ή/ και συσκευών) συχνά συνδέεται με διαφορετικές διαδικασίες. Από τη μία η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα και από την άλλη η γρήγορη είσοδος στην αγορά καινοτόμων θεραπειών<sup>1</sup>.

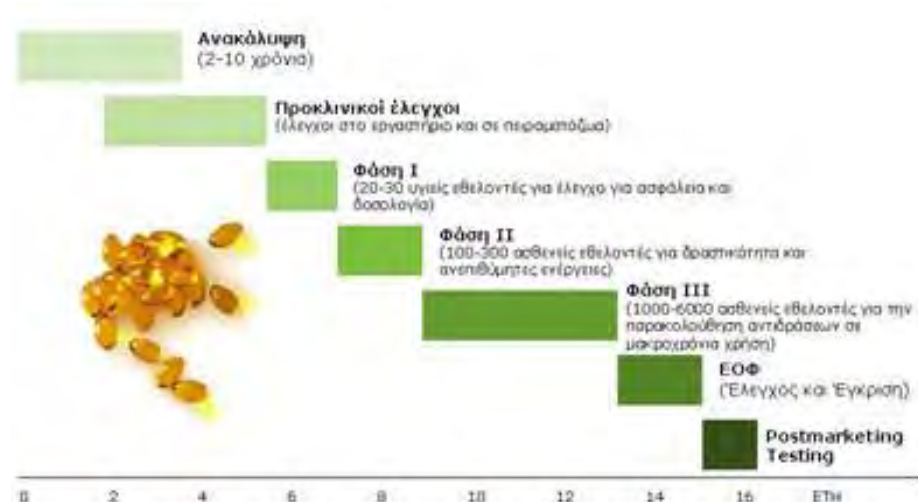
Η Αμερική και η Ευρώπη αποτελούν τις δυο βασικές αγορές παγκοσμίως, επηρεάζοντας σχεδόν το 49% της παγκόσμιας αγοράς<sup>1</sup>. Στο άρθρο του Kashyap et al. 2013 επισημαίνονται οι αρχές που διέπουν Ευρώπη, Αμερική και Καναδά και γίνεται μια προσπάθεια σύγκρισής τους.

Αρχικά, ταυτοποιείται ένα μόριο ως πιθανή θεραπεία για μια ασθένεια. Μετά την ανακάλυψη αυτής της δραστικής ουσίας διεξάγονται προκλινικές μελέτες σε κύτταρα,

ιστούς και πειραματόζωα για να διαπιστωθεί η ασφάλεια αλλά κυρίως η αποτελεσματικότητα της. Στη συνέχεια, θα πρέπει να κατατεθεί μία αίτηση από τον παρασκευαστή/ ερευνητή στη χώρα ενδιαφέροντος, ώστε να λάβει άδεια για κλινικές μελέτες σε ανθρώπους, οι οποίες λαμβάνουν χώρα σε 4 φάσεις με τελικό στόχο την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας και να καθοριστεί η δοσολογία στους ασθενείς. Τέλος, θα πρέπει να κατατεθεί αίτηση για την έγκριση του φαρμάκου στην αγορά<sup>2</sup>. Η παραπάνω διαδικασία μπορεί να διαρκέσει σχεδόν 15 χρόνια (εικ. 1,2).



Εικόνα 1. Στάδια έγκρισης φαρμάκων ([www.ifet.gr/news/mews\\_chemistry.htm](http://www.ifet.gr/news/mews_chemistry.htm))<sup>16</sup>



Εικόνα 2. Φάσεις κλινικών μελετών ([www.ifet/news/news\\_chemistry.htm](http://www.ifet/news/news_chemistry.htm))<sup>16</sup>

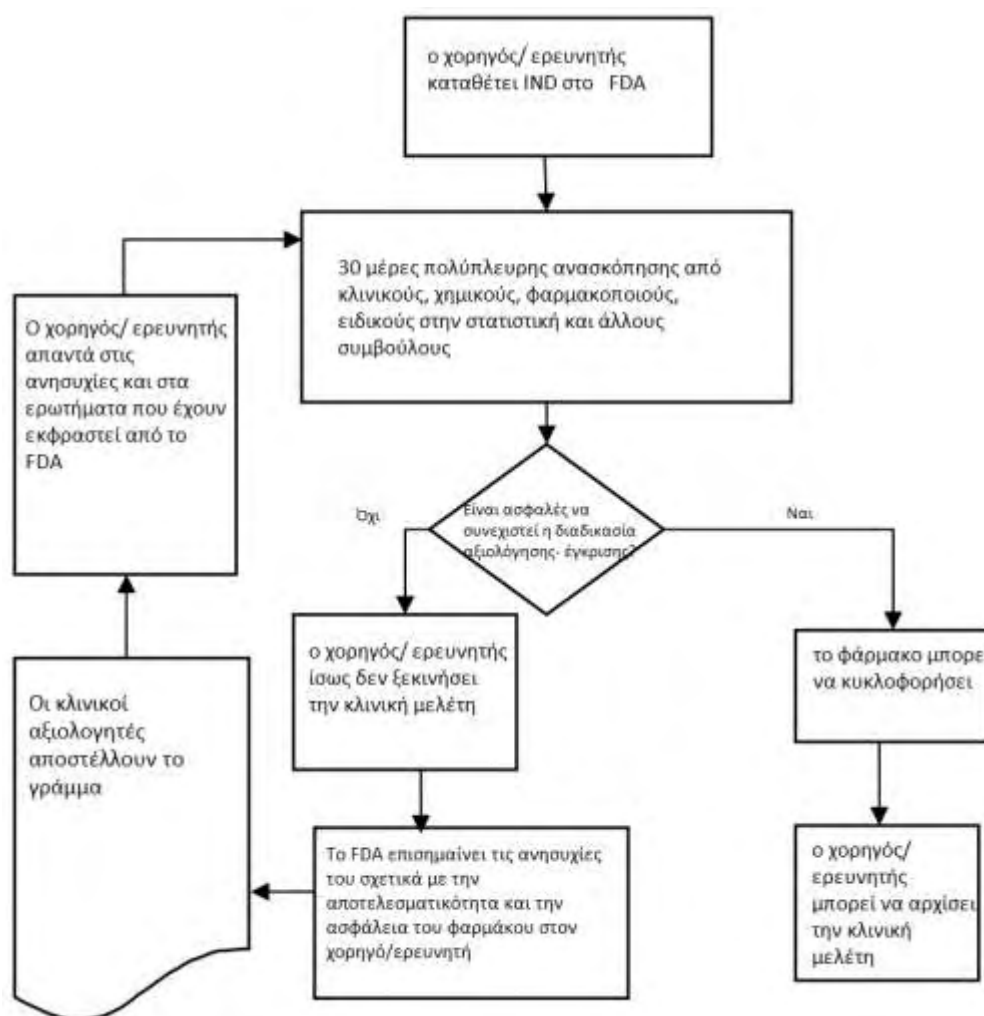
## Έγκριση φαρμάκων στην Αμερική

Οι Ηνωμένες Πολιτείες διαθέτουν ένα από τα πιο αυστηρά συστήματα ελέγχου και έγκρισης νέων φαρμάκων στον κόσμο<sup>3</sup>. Ο κύριος παρατηρητής όλων αυτών είναι το FDA

(Food and Drug Administration), το οποίο ιδρύθηκε το 1906. Όλα τα τρόφιμα, τα φάρμακα, τα καλλυντικά και οι ιατρικές συσκευές βρίσκονται κάτω από την εποπτεία και τη ρύθμιση του FDA. Κύριος σκοπός του είναι η προώθηση και η προστασία της δημόσιας υγείας. Υπάρχουν 5 διαφορετικοί τύποι έγκρισης φαρμάκων που έχουν καθοριστεί από το FDA<sup>3</sup>.

### **Investigational New Drug application (IND)**

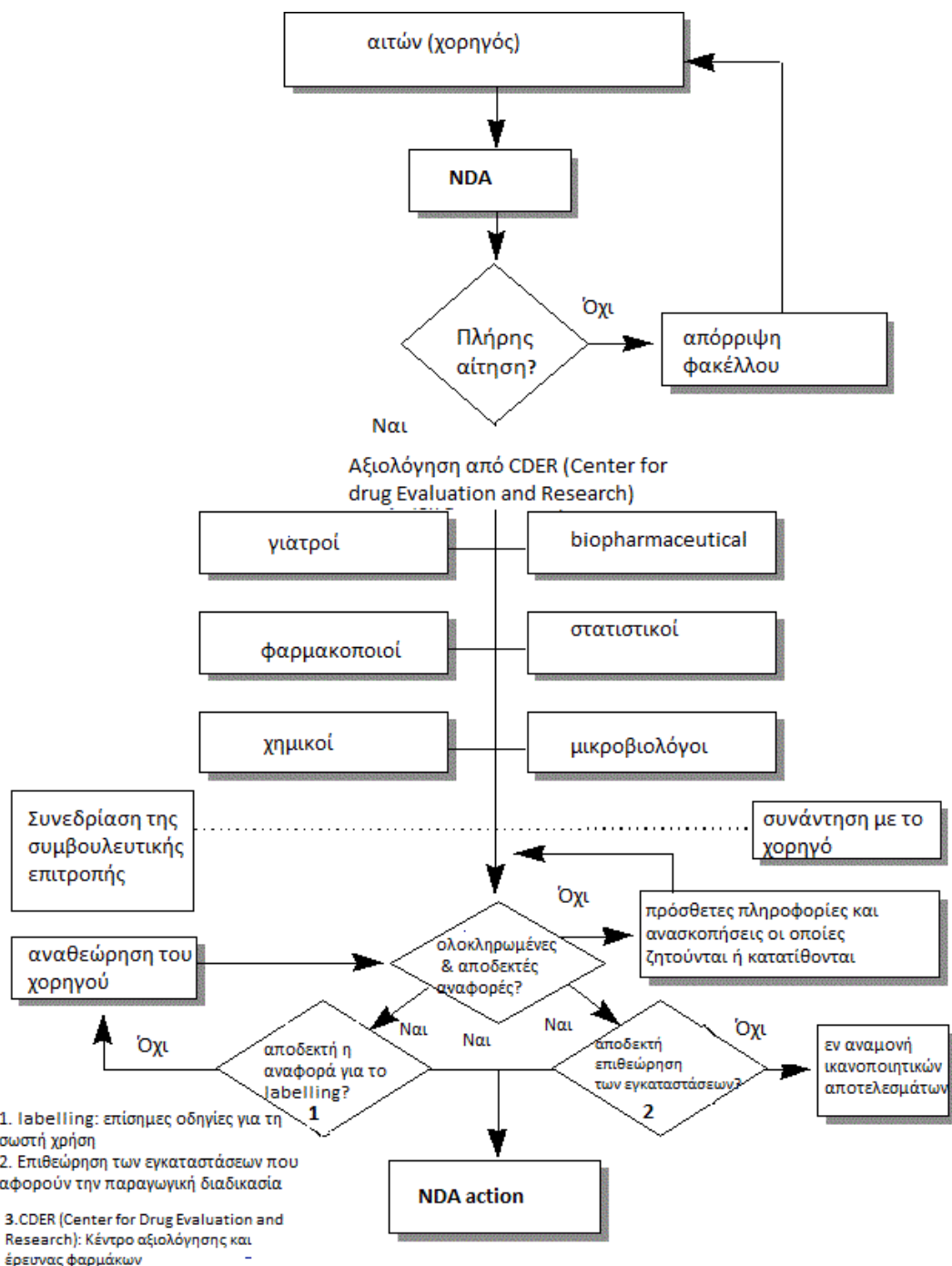
Την αίτηση αυτή καταθέτει ο χορηγός στο FDA προκειμένου να αρχίσουν οι κλινικές μελέτες στον άνθρωπο, ώστε να ελεγχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του υπό δοκιμή φαρμάκου, αφού προηγουμένως έχουν διεξαχθεί προκλινικές μελέτες σε πειραματόζωα. Στην αίτηση υπάρχει μια πλήρης περιγραφή της χημείας, της κατασκευής, των ελέγχων, των φαρμακοκινητικών και των τοξικολογικών πληροφοριών, καθώς και οποιαδήποτε προηγούμενη εμπειρία στον άνθρωπο. Αφού κατατεθεί η αίτηση στο FDA ο χορηγός οφείλει να περιμένει 30 ημερολογιακές μέρες ώσπου να αρχίσουν οι κλινικές μελέτες. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου το FDA αξιολογεί την αίτηση, ώστε να διασφαλίσει την ασφάλεια των ανθρώπων που θα λάβουν μέρος στις κλινικές μελέτες.<sup>3</sup> (Εικ.3).



Εικόνα 3. Investigation New Drug Application (Πηγή: Investigational new Drug Applications Prepared and Submitted by Sponsor- Investigators, Guidance for Industry- Draft Guidance, page 16)<sup>17</sup>

### ***New Drug Application (NDA)***

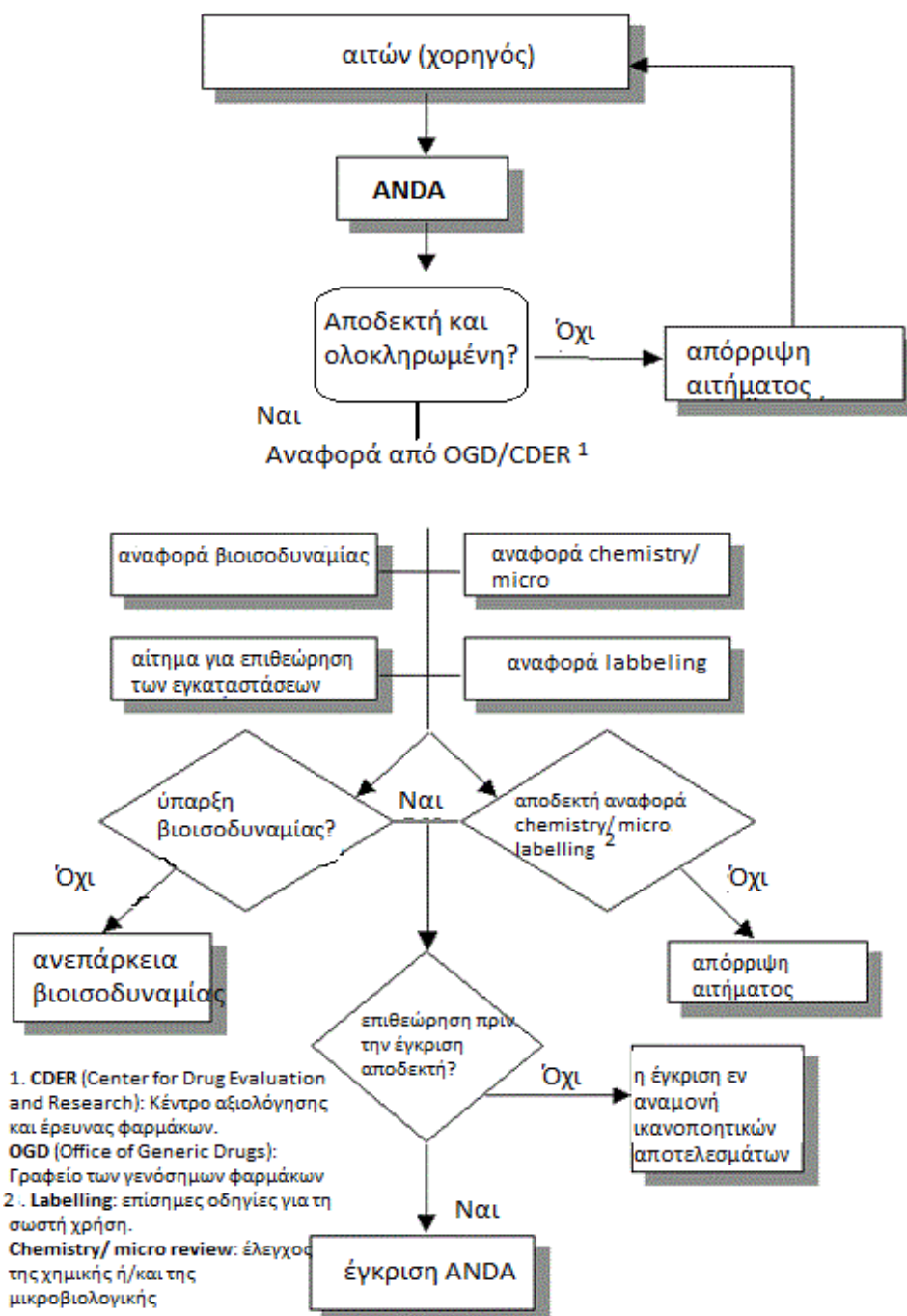
Αν επιβεβαιωθεί από τις κλινικές μελέτες η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, με μικρό κίνδυνο για τους ασθενείς, τότε ο ερευνητής/ παρασκευαστής καταθέτει την συγκεκριμένη αίτηση για νέα άδεια κυκλοφορίας στο FDA. Η αίτηση NDA περιέχει πληροφορίες, οι οποίες περιλαμβάνονταν και στην IND, καθώς και τα αποτελέσματα από τις κλινικές μελέτες. Το FDA θα πρέπει να απαντήσει μέσα σε 60 μέρες<sup>3</sup> (Εικ.4).



Εικόνα 4. New Drug Application (Πηγή: U. Nitin Kashyyap et al/ J. Pharm. Sci & Res. Vol.5(6), 2013, 131-136)<sup>18</sup>

### Abbreviated New Drug Application (ANDA)

Αυτή η (απλουστευμένη) αίτηση αφορά την έγκριση γενόσημων φαρμάκων. Ο χορηγός δεν είναι απαραίτητο να επαναλάβει τις κλινικές μελέτες, οι οποίες έχουν διεξαχθεί για το πρωτότυπο/ προϊόν αναφοράς. Αντί γι' αυτό ο παρασκευαστής θα πρέπει να αποδείξει ότι το προϊόν του είναι ίδιο και βιοϊσοδύναμο με το προϊόν αναφοράς. Αφού ο αιτών λάβει την έγκριση από το FDA μπορεί να παρασκευάσει και να διαθέσει στην αγορά το γενόσημο φάρμακο, ώστε να παρέχει μια ασφαλή, αποτελεσματική και χαμηλότερου κόστους εναλλακτική λύση σε σχέση με το πρωτότυπο/ προϊόν αναφοράς<sup>3</sup> (Εικ. 5).



Εικόνα 5. Abbreviated New Drug Application (U. Nitin Kashyap et al/ J. Pharm. Sci. & Res. Vol.5(6), 2013, 131-136)<sup>18</sup>

### Therapeutic Biologics Application (BLA)

Σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονται σκευάσματα όπως μονοκλωνικά αντισώματα, κυτοκίνες, αυξητικοί παράγοντες, ένζυμα, θρομβολυτικά, πρωτεΐνες προοριζόμενες για θεραπευτική χρήση που παρασκευάζονται από ζώα ή μικροοργανισμούς καθώς και ανοσοθεραπείες<sup>4</sup>.

### Drug Application for over the Counter (OTC) Drugs

Πρόκειται για μη συνταγογραφούμενα φάρμακα, τα οποία όμως παίζουν σημαντικό ρόλο στο σύστημα υγείας της Αμερικής. Τα OTC φάρμακα θεωρούνται ασφαλή και αποτελεσματικά και είναι διαθέσιμα στους πολίτες χωρίς να απαιτείται ιατρική συνταγή από τους επαγγελματίες Υγείας<sup>4</sup>.

## Έγκριση φαρμάκων στην Ευρώπη

Οι προσπάθειες για την εναρμόνιση και την τυποποίηση των Ευρωπαϊκών κανονισμών που αφορούν την έγκριση φαρμακευτικών προϊόντων έχουν ξεκινήσει πριν από τη δημιουργία της Ευρωπαϊκής Ένωσης, με την οδηγία 65/65/ ΕΟΚ το 1965<sup>5</sup>.

Στις μέρες μας υπεύθυνος για την έγκριση των φαρμακευτικών προϊόντων ταυτόχρονα σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση είναι ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA), ο οποίος ιδρύθηκε το 1995 με χρηματοδότηση της ΕΕ, των φαρμακοβιομηχανιών και των κρατών- μελών<sup>6</sup>. Εισήγαγε μια διαφανή διαδικασία για την ανάπτυξη, διαβούλευση, οριστικοποίηση και εφαρμογή των φαρμακευτικών κατευθυντήριων οδηγιών.

Όπως στην Αμερική έτσι και στην Ευρώπη πριν ένα φάρμακο κυκλοφορήσει στην αγορά θα πρέπει πρώτα να έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες, οι οποίες θα πιστοποιούν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του πριν αυτό λάβει την έγκριση<sup>7</sup>. Παρόλα αυτά ο EMA δεν εγκρίνει όλα τα φάρμακα όπως το FDA. Υπάρχουν 4 βασικοί τρόποι με τους οποίους ένα φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να λάβει την έγκριση άδειας κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση ανάλογα με την κατηγορία του φαρμάκου και την επιθυμία του κατασκευαστή<sup>8</sup> (Πιν.1).

Πίνακας 1. Διαδικασία έγκρισης φαρμάκων στην Ευρώπη

<b>Centralized procedure (Κεντρική)</b>	Ο αιτών που λαμβάνει άδεια κυκλοφορίας σε ένα κράτος- μέλος μπορεί να αναγνωριστεί και σε κάποιο/α άλλο/α κράτος/η- μέλος/η.
<b>National procedure (εθνική)</b>	Ο αιτών μπορεί να λάβει άδεια κυκλοφορίας σε ένα μόνο κράτος- μέλος.
<b>Decentralized procedure (αποκεντρωμένη)</b>	Ο αιτών μπορεί να λάβει άδεια κυκλοφορίας σε περισσότερα του ενός κράτη- μέλη για προϊόντα, τα οποία δεν έχουν εγκριθεί ακόμη στην Ευρώπη.
<b>Mutual recognition procedure (αμοιβαία αναγνώριση)</b>	Ο αιτών που λαμβάνει άδεια κυκλοφορίας σε ένα κράτος- μέλος μπορεί να αναγνωριστεί και σε κάποιο άλλο κράτος- μέλος.

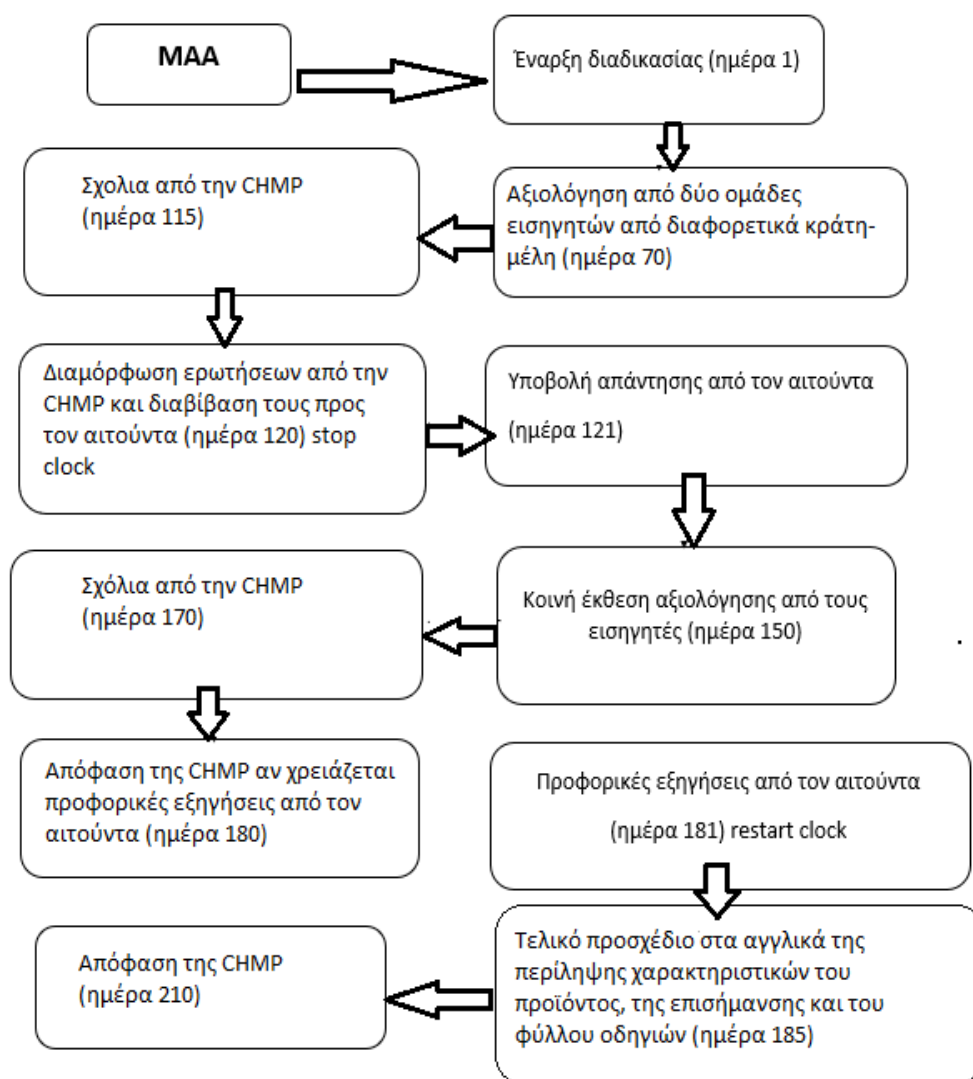
### Centralized procedure (κεντρική διαδικασία)

Η κεντρική διαδικασία (centralized procedure) ελέγχεται μέσω του EMA. Κάθε κράτος- μέλος εκπροσωπείται στο συμβούλιο του EMA που αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Η άδεια κυκλοφορίας δίνει στον κάτοχο της τη δυνατότητα να διαθέσει το συγκεκριμένο προϊόν στην αγορά ολόκληρης της Ευρώπης, καθώς και στις χώρες του Ευρωπαϊκού Οικονομικού χώρου (ΕΟΧ), δηλαδή Ισλανδία, Λιχτενστάιν και Νορβηγία. Τα πλεονεκτήματα της κεντρικής διαδικασίας είναι η μία άδεια κυκλοφορίας για ολόκληρη την ΕΕ και τον ΕΟΧ,



, η αξιολόγηση από δύο ομάδες ειδικών εισηγητών στην Επιτροπή Φαρμακευτικών Προϊόντων για Ανθρώπινη Χρήση (Committee for Human Medicinal Products, CHMP) και η απόφαση-εισήγηση του EMA για άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή μέσα σε 210 μέρες<sup>9</sup>(Εικ.6).

Είναι υποχρεωτική (mandatory scope) για ορισμένες κατηγορίες φαρμάκων, όπως αυτά για το AIDS, καρκίνο, ΣΔ, νευροεκφυλιστικές ασθένειες, ιογενή και αυτοάνοσα νοσήματα, γενετικές και γονιδιακές θεραπείες καθώς και για τα ορφανά φάρμακα. Στις μέρες μας τα περισσότερα καινοτόμα φάρμακα εγκρίνονται μέσω της κεντρικής διαδικασίας<sup>9</sup>.



Εικόνα 6. Centralized procedure (Κεντρική Διαδικασία)

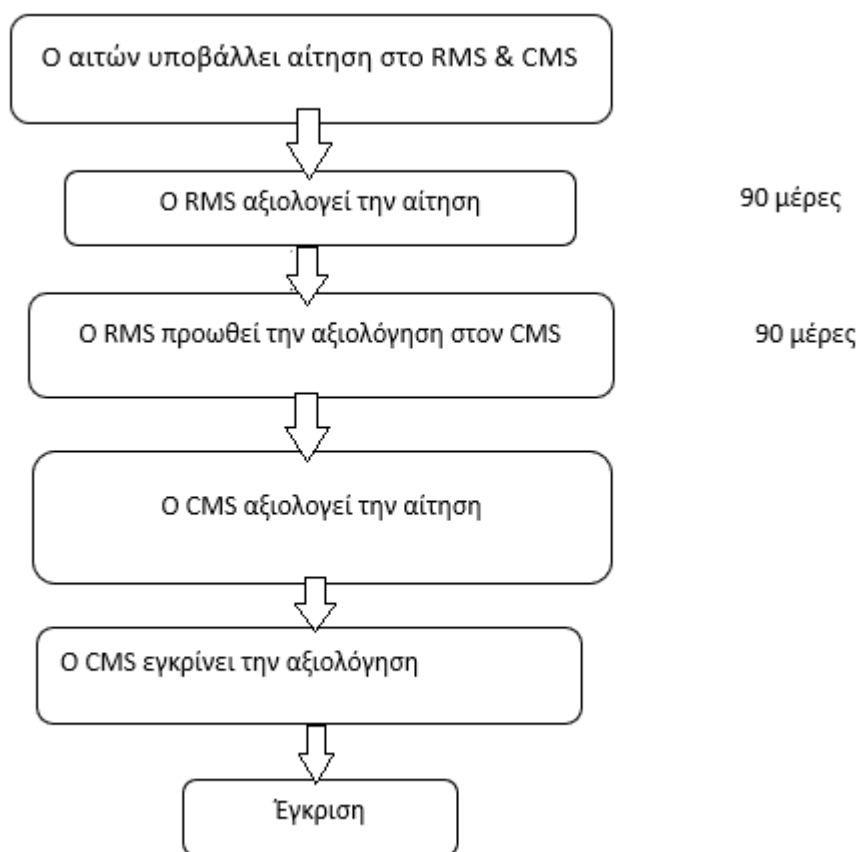
### **National License (εθνική άδεια)**

Τα περισσότερα φάρμακα, τα οποία είναι διαθέσιμα σήμερα στην ΕΕ έχουν εγκριθεί σε εθνικό επίπεδο είτε γιατί πήραν άδεια πριν τη δημιουργία του EMA είτε γιατί δεν εμπίπτουν στις κατηγορίες της κεντρικής διαδικασίας<sup>9</sup>. Προκειμένου ένα φάρμακο να λάβει άδεια κυκλοφορίας, ο αιτών θα πρέπει να καταθέσει αίτηση στην αρμόδια αρχή του εκάστοτε κράτους- μέλους.

Εάν μια εταιρεία επιθυμεί την κυκλοφορία ενός σκευάσματος σε πολλά κράτη- μέλη, αλλά δεν εμπίπτει στην κεντρική διαδικασία τότε μπορεί να ακολουθήσει τις παρακάτω οδούς:

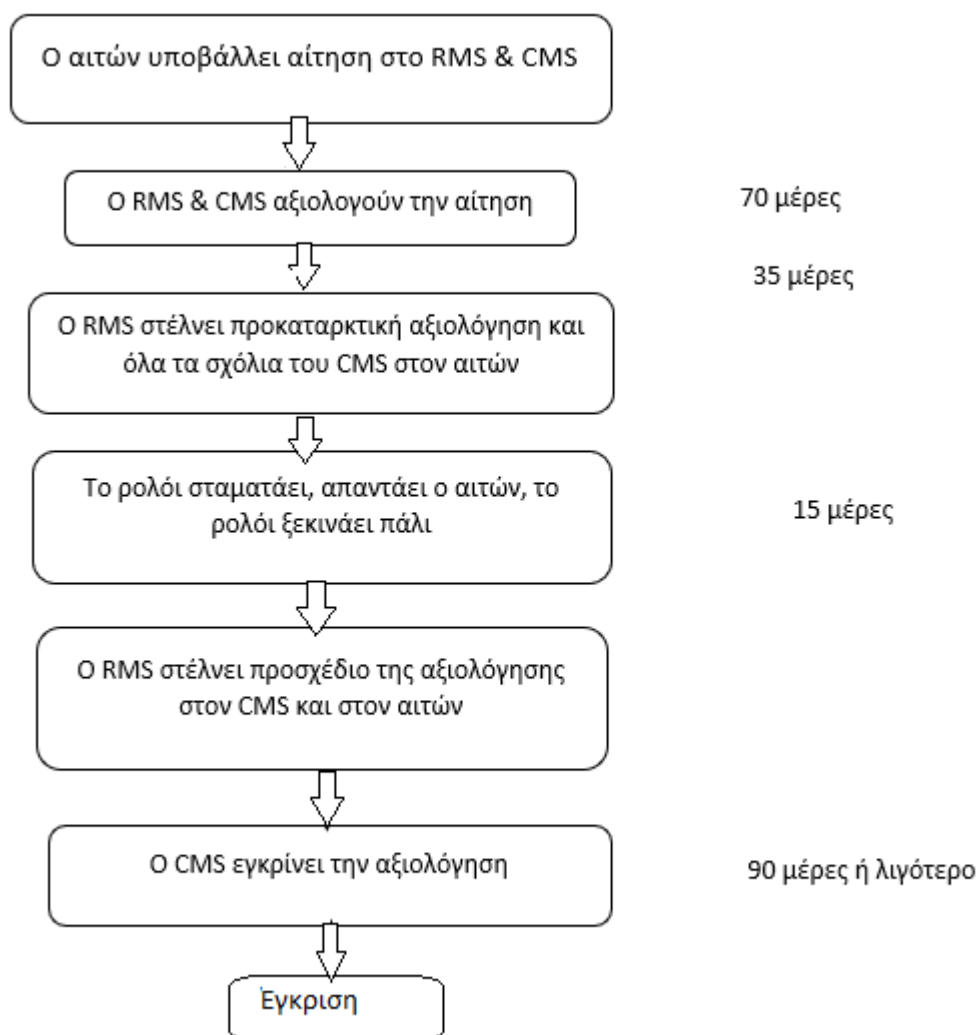
**A. Εθνική διαδικασία:** Αίτηση σε κάποιο εθνικό οργανισμό φαρμάκων ενός κράτος-μέλος και έγκριση άδειας κυκλοφορίας στο συγκεκριμένο κράτος-μέλος.

**B. Mutual recognition** (αμοιβαία αναγνώριση), δίνει τη δυνατότητα στον αιτούντα να λάβει άδεια κυκλοφορίας στο/α ενδιαφερόμενο/α κράτος/η- μέλος/η (CMS) πέρα από το κράτος-μέλος αναφοράς (RMS), στο οποίο το φάρμακο έχει ήδη άδεια κυκλοφορίας<sup>9</sup>. Ο αιτών καταθέτει αίτηση στα κράτη- μέλη, στα οποία επιθυμεί να λάβει άδεια κυκλοφορίας. Μόλις ένα κράτος- μέλος αξιολογήσει το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν (γίνεται κράτος-μέλος αναφοράς, RMS) κοινοποιεί την απόφαση του και στα υπόλοιπα κράτη- μέλη, στα οποία έχει κατατεθεί αίτηση. Η βιομηχανία των γενόσημων φαρμάκων χρησιμοποιεί κατά κόρον τη συγκεκριμένη διαδικασία έγκρισης, η οποία μπορεί να διαρκέσει τουλάχιστον 180 μέρες (εικ. 7).



Εικόνα 7. *Mutual recognition* (αμοιβαία αναγνώριση, CMS: ενδιαφερόμενο κράτος- μέλος, RMS: κράτος- μέλος αναφοράς)

**Γ. Decentralized procedure** (αποκεντρωμένη διαδικασία), σύμφωνα με την οποία ένα σκεύασμα, το οποίο δεν έχει ακόμη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ και δεν εμπίπτει στην κεντρική διαδικασία μπορεί να εγκριθεί ταυτόχρονα σε πολλά κράτη- μέλη.<sup>9</sup> Αυτή η οδός συγκεντρώνει τις περισσότερες αιτήσεις. Ο χρόνος που απαιτείται είναι τουλάχιστον 210 μέρες (Εικ. 8).



Εικόνα 8. Decentralized procedure (αποκεντρωμένη διαδικασία, RMS: κράτος- μέλος αναφοράς, CMS: ενδιαφερόμενο/α κράτος/η μέλος/η)

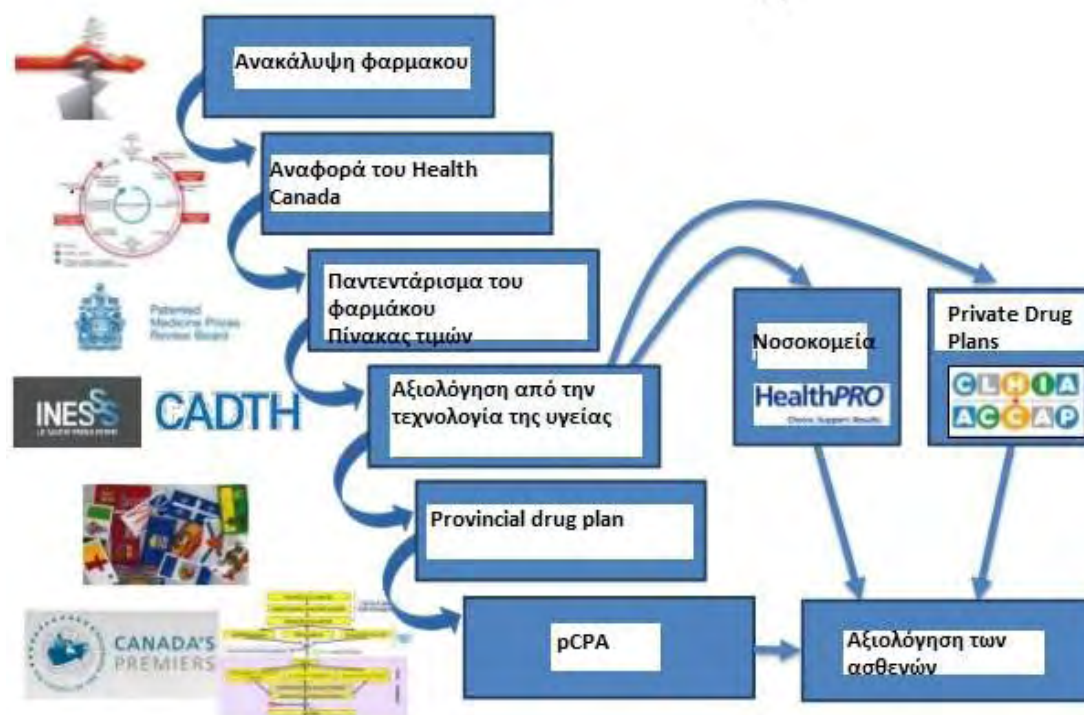
### Έγκριση φαρμάκων στον Καναδά

Το Health Products and Food Branch (HPFB) είναι η εθνική αρχή του Καναδά που ρυθμίζει, αξιολογεί και παρακολουθεί την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών και διαγνωστικών προϊόντων, τα οποία είναι διαθέσιμα για τους Καναδούς<sup>10</sup>.

Όπως ισχύει στην Αμερική και στην Ευρώπη έτσι και στον Καναδά για να πάρει άδεια κυκλοφορίας ένα φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει πρώτα να έχουν διεξαχθεί προκλινικές και κλινικές δοκιμές αρχικά σε κύτταρα- ιστούς -πειραματόζωα και στη συνέχεια σε ανθρώπους.

Για να λάβει ο ερευνητής/ παρασκευαστής την έγκριση οφείλει να καταθέσει αρχικά μια αίτηση στον Health Canada, ο οποίος με τη σειρά του εξετάζει την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και την ποιότητα του φαρμάκου. Αν ο HPFB κρίνει ότι τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων, τότε αυτό λαμβάνει την άδεια κυκλοφορίας και μπορεί να συνταγογραφηθεί από τους επαγγελματίες Υγείας. Αν το σκεύασμα δεν εγκριθεί τότε ο

ερευνητής/ παρασκευαστής μπορεί να καταθέσει εκ νέου αίτηση με πρόσθετα έγγραφα<sup>10</sup> (εικ.9).



Εικόνα 9. Διαδικασία έγκρισης στον Καναδά (pCPA: pan- Canadian Pharmaceutical Alliance, Πηγή: The Cancer Medication Geographical Roulette in Canada)

### Αποτελέσματα- Συζήτηση

Σε γενικές γραμμές το FDA, ο EMA και ο HPFB μοιράζονται τους ίδιους σκοπούς, ανησυχίες και παρόμοιες διαδικασίες: 1) την προώθηση και προστασία της δημόσιας υγείας, 2) τη διασφάλιση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των προϊόντων και 3) την συνεργασία με τους ειδικούς για την ανάπτυξη και την κατάλληλη αξιολόγηση καινοτόμων θεραπειών. Κρίνεται απαραίτητο και στους 3 οργανισμούς η διεξαγωγή προκλινικών και κλινικών μελετών (3 φάσεις) καθώς και η τελική έγκριση πριν την είσοδο φαρμακευτικών προϊόντων στην αγορά. Υπάρχει όμως μια σημαντική διαφορά όσον αφορά την επιτήρηση των κλινικών μελετών και των διαδικασιών για την άδεια έγκρισης κυκλοφορίας. Στην Αμερική και στον Καναδά διεξάγονται κάτω από την επίβλεψη του FDA και HPFB αντίστοιχα, ενώ στην Ευρώπη πραγματοποιούνται από ένα κράτος- μέλος και η διαδικασία έγκρισης του μπορεί να είναι κεντρική, αποκεντρωμένη ή αμοιβαία<sup>1</sup>.

Ένα ακόμη σημαντικό κομμάτι είναι αυτό της τελικής έγκρισης και το νομικό πλαίσιο μετά την έγκριση. Οι διαδικασίες κρίνονται ιδιαίτερα πολύπλοκες στην Ευρώπη. Κάθε κράτος- μέλος ελέγχει τις πωλήσεις και την προώθηση των φαρμακευτικών προϊόντων<sup>11</sup>. Συνεπώς, οι εθνικές επιτροπές είναι υπεύθυνες για τη διαφήμιση, κάτι το οποίο συμβαίνει σε μικρό βαθμό σε Αμερική και Καναδά.

Η ελαχιστοποίηση του χρόνου που μεσολαβεί από την ανακάλυψη μέχρι την κυκλοφορία ενός σκευάσματος δεν είναι κάτι το οποίο απασχολεί μόνο τους ασθενείς, αλλά και τους χορηγούς λόγω του κόστους. Οι κλινικές μελέτες παίρνουν χρόνια και κοστίζουν εκατομμύρια ή δισεκατομμύρια. Γι' αυτό το λόγο υπάρχουν ορισμένες φωνές στην Ευρώπη που προτείνουν να χορηγείται άδεια κυκλοφορίας των φαρμάκων μετά την ολοκλήρωση

της φάσης II<sup>12</sup>. Παρόλα αυτά δεν υπάρχει καμία ένδειξη ότι η συντόμευση των διαδικασιών μέχρι την κυκλοφορία φαρμάκων στην αγορά συνεπάγεται οφέλη για τους ασθενείς.

Ένα ακόμη θέμα είναι ο χρόνος που απαιτείται από τις εκάστοτε αρχές για να συντάξουν τις αναφορές τους και τις τελικές εισηγήσεις για την έγκριση της άδειας κυκλοφορίας. Υπάρχει γενικά η άποψη ότι οι διαδικασίες είναι ιδιαίτερα χρονοβόρες στην Αμερική. Αλλά με μια πιο προσεκτική ματιά αποδεικνύεται ακριβώς το αντίθετο. Σε μια μελέτη που σύγκρινε τους χρόνους σε Αμερική και Ευρώπη παρατηρήθηκε ότι για τα ίδια φάρμακα ο μέσος χρόνος για την απαραίτητη αναφορά- εισηγήση ήταν 303 και 366 μέρες αντίστοιχα, ενώ για την πλήρη 322 και 366. Σε γενικές γραμμές, όλα τα φάρμακα, τα οποία έλαβαν έγκριση σε Αμερική και Ευρώπη ήταν διαθέσιμα γρηγορότερα στους Αμερικανούς ασθενείς<sup>13</sup>.

Τέλος, υπάρχουν ορισμένες διαφορές στην κατηγοριοποίηση των προϊόντων σε φάρμακα ή σε καλλυντικά με αποτέλεσμα διαφορετική διαθεσιμότητα για τους καταναλωτές. Για παράδειγμα, τα αντιηλιακά στην Ευρώπη θεωρούνται καλλυντικά, ενώ στην Αμερική ΟΤC φάρμακα και απαιτούνται αποδεικτικά στοιχεία ασφάλειας και αποτελεσματικότητας για αυτά. Λόγω της μεγάλης διαφοράς κόστους στην ανάπτυξη καλλυντικών και φαρμάκων, η διαφορετική προσέγγιση των δυο ρυθμιστικών αρχών εμποδίζει την επέκταση της αγοράς. Παρόμοια ζητήματα προκύπτουν για σκευάσματα που ανήκουν στην γκρίζα ζώνη φαρμάκων- καλλυντικών όπως αυτά κατά της τριχόπτωσης, της φροντίδας του δέρματος κτλ<sup>14</sup>.

Πίνακας 2. Ομοιότητες και διαφορές έγκρισης φαρμάκων σε Ευρώπη, Αμερική και Καναδά

<b>US</b>	<b>EU</b>	<b>CANADA</b>
<b>Ομοιότητες</b>		
Κοινοί στόχοι		
Ακολουθούν τις κατευθυντήριες του ICH		
Αναζητούν βελτιωμένες διεθνείς οδηγίες		
Επιταχύνουν τις διαδικασίες έγκρισης		
Συστήνουν απόσυρση από την αγορά φαρμάκων		
<b>Διαφορές</b>		
Κεντρική αρχή	Διάφορα κράτη- μέλη	Κεντρική αρχή
Επιτήρηση των κλινικών μελετών	Καμία επιτήρηση	Επιτήρηση των κλινικών μελετών
Τελική έγκριση κυκλοφορίας	Κάνει συστάσεις προς την Ευρωπαϊκή Επιτροπή για την έκδοση άδειας κυκλοφορίας	Τελική έγκριση κυκλοφορίας

Πίνακας 3. Βασικές διαφορές μεταξύ Αμερικής, Ευρώπης και Καναδά

<b>US</b>	<b>EU</b>	<b>CANADA</b>
-----------	-----------	---------------

Κεντρική αρχή	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αποκεντρωμένη</li> <li>• Κεντρική</li> <li>• Αμοιβαία</li> <li>• Εθνική</li> </ul>	Εθνικός οργανισμός Υγείας και/ή το Υπουργείο Υγείας
Μία διαδικασία έγκρισης	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Κεντρική εξουσιοδότηση</li> <li>• Απομακρυσμένη</li> <li>• Κοινή</li> <li>• Εθνική</li> </ul>	Μια διαδικασία έγκρισης
Δεν απαιτούνται δεδομένα από TSE/ BSE μελέτη	Απαιτούνται δεδομένα TSE/ BSE	Απαιτούνται δεδομένα TSE/ BSE
Δεν απαιτείται κώδικας Braille στο εξώφυλλο	Απαιτείται κωδικός Braille	Δεν απαιτείται κωδικός Braille
Οι αλλαγές στα εγκεκριμένα φάρμακα: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Minor</li> <li>• Moderate</li> <li>• major</li> </ul>	Οι αλλαγές μπορεί να γίνουν: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Type IA Variation</li> <li>• Type IB Variation</li> <li>• Type II Variation</li> </ul>	Οι αλλαγές που μπορεί να γίνουν: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Major</li> <li>• Minor</li> <li>• administrative</li> </ul>

Πίνακας 4. Διοικητικές απαιτήσεις

<b>REQUIREMENTS</b>	<b>US</b>	<b>EU</b>	<b>CANADA</b>
Αίτηση	ANDA/ NDA	MAA	CTA
Debarment classification	Απαιτείται	Δεν απαιτείται	Δεν απαιτείται
Αριθμός αντιτύπων	3	1	1
Χρόνος έγκρισης	18 μήνες	12 μήνες	12 μήνες
Fees	Under \$2 million – NDA application \$1,520 – ANDA application	National fee (including hybrid applications): £103,059 Decentralised procedure where UK is CMS:£99,507	Δεν απαιτούνται στην αρχή τουλάχιστον (ίσως ζητήσουν οι Επιτροπές Ηθικής)
Παρουσίαση	eCTD & paper	eCTD	eCTD

### **International Harmonization Efforts**

Εδώ και πολλά χρόνια γίνονται προσπάθειες εναρμόνισης των διαφορών που υπάρχουν στις παραγωγικές διαδικασίες, αλλά και στις διαδικασίες έγκρισης των φαρμάκων μεταξύ των διάφορων χωρών και περιοχών του κόσμου. Η πρώτη προσπάθεια εντοπίζεται το 1979 όταν το FDA δημιούργησε το International Affairs Staff που αφορούσε τη συνεργασία διαφορετικών ρυθμιστικών αρχών. Την επόμενη χρονιά ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας σε συνεργασία με το FDA διεξάγουν το πρώτο διεθνές συνέδριο με θέμα την εναρμόνιση των αρχών που διέπουν την ανάπτυξη φαρμάκων. Το 1990 ιδρύεται το International Conference for Harmonisation (ICH) από Ευρώπη, Αμερική και Ιαπωνία με σκοπό την εναρμόνιση των τεχνικών απαιτήσεων για τα φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση. Από την ίδρυση του το ICH εξελίσσεται σταδιακά, ώστε να μπορέσει να ανταποκριθεί στην παγκοσμιοποίηση της φαρμακοβιομηχανίας και στην προσπάθεια όσο

το δυνατό περισσότεροι ασθενείς να λαμβάνουν καινοτόμα φάρμακα μέσω ταχέων και αξιόπιστων διαδικασιών έγκρισης. Αποστολή του ICH είναι να επιτευχθεί εναρμόνιση παγκοσμίως, ώστε να διασφαλιστεί ότι θα παραχθούν ασφαλή, αποτελεσματικά και υψηλής ποιότητας φάρμακα με τον πιο αποδοτικό τρόπο. Αυτό επιτυγχάνεται με την έκδοση κατευθυντήριων οδηγιών από το ICH<sup>15</sup>.

## Συμπεράσματα

Η έγκριση φαρμάκων σε Ευρώπη, Αμερική και Καναδά είναι οι πιο απαιτητικές παγκοσμίως και παρά τις επιφανειακές απόψεις που επικρατούν μοιράζονται αρκετές ομοιότητες και λίγες διαφορές. Ο πρωταρχικός σκοπός τους είναι η διασφάλιση της δημόσιας υγείας. Αποτελεί υποχρέωση των ρυθμιστικών αρχών κάθε κράτους ο έλεγχος των φαρμακοβιομηχανιών και κατά πόσο αυτές ακολουθούν τους κανονισμούς και τις διαδικασίες που έχουν θεσπιστεί. Μελλοντικά η τυποποίηση και η εναρμόνιση των κανονισμών μεταξύ των οργανισμών είναι απαραίτητη για τη μείωση του πλεονασμού των διαδικασιών και για την επιτάχυνση μιας διαδικασίας έγκρισης προς όφελος όλων των ενδιαφερόμενων.

## Αναφορές

1. Kashyap UN, Gupta V, Raghunandan HV (2013) Comparison of Drug Approval Process in United States. Europe J Pharm Sci Res 5: 131-136.2.
2. Mulaje SS, Birajdar S, Patil BR, Bhusnure OG. Procedure for drug approval in different countries: a review. J Drug Deliv Ther 2013; 3(2): 233-8.
3. Rick NG. Drugs from discovery to approval. 2nd ed. John Wiley & Sons, Inc., (Hoboken, New Jersey). p. 201- 210.
4. "Animal Food & Feeds". U.S Food and Drug Administration. Retrieved March 14, 2015.
5. Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the Approximation of Provisions Laid Down by Law, Regulation or Administrative Action Relating to Proprietary Medicinal Products. Available at: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:31965L0065> Accessed May 27, 2016.
6. European Medicines Agency. About Us. Available at: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000235.jsp&mid=000235](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000235.jsp&mid=000235). Accessed June 3, 2016.
7. European Medicine's Agency. Orphan Designation. Available at: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000029.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp). Accessed June 3, 2016.
8. Parvisi N, Woods K. Regulation of medicines and medical devices: contrasts and similarities. Clin Med 2014;14:6–12.
9. Set up by EC Regulation No. 2309/93 as the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, and renamed by EC Regulation No. 726/2004 to the European Medicines Agency, it had the acronym EMEA until December 2009. The European Medicines Agency does not call itself EMA either – it currently has no official acronym but may reconsider if EMA becomes commonly accepted (see communication on new visual identity Archived 1 June 2010 at the Wayback Machine. and logo Archived 25 December 2009 at the Wayback Machine.).
10. Health Canada (2008). "An Overview of the Marketed Health Products Directorate". Retrieved 28 February 2013.
11. Gidron M, Hollis C, Jones E (2008) European Medicines Agency Regulations Do Not Mirror FDA's. Food Drug Lett.
12. Cooksey DA. Review of UK Health Research Funding. London, UK: Her Majesty's Stationery Office, 2006, [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/228984/0118404881.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/228984/0118404881.pdf). Accessed June 3, 2016.
13. Downing NS, Aminawung JA, Shah N, et al. Regulatory review of novel therapeutics—comparison of three regulatory agencies. N Engl J Med 2012;366:2284–93.
14. Gaffney A (2015) Under Pressure from Congress, FDA Holds Firm on Rejection of New Sunscreen Ingredients.
15. <http://www.ich.org/home.html>
16. [http://www.ifet.gr/news/news\\_chemistry.htm](http://www.ifet.gr/news/news_chemistry.htm)
17. Investigational new Drug Applications Prepared and Submitted by Sponsor- Investigators, Guidance for Industry- Draft Guidance, page 16

18. U. Nitin Kashyap et al /J. Pharm. Sci. & Res. Vol.5(6), 2013, 131 - 136